

## Rozloučení s bývalým členem redakční rady Živy Františkem Starým

V pátek 29. prosince 2017 zemřel ve věku 92 let PhMr. RNDr. František Starý, CSc. Byl jedním z „nejdéle sloužících“ členů redakční rady časopisu (od r. 1973) a této práci se poctivě oddával mimo jiné i z úcty k zakladateli Živy, protože Jan Evangelista Purkyně kromě své přebohaté vědecké činnosti konal také farmakologické experimenty. Košatá činnost F. Starého byla opakovaně zpřehledněna v textech k jeho životním jubileím (Živa 1986 1: 21; 1995, 4: 191; 2005, 4: XLVI; 2015, 4: LXX). Ve všech těchto připomínkách z pera různých autorů se zračí uznání za vědecké a organizační působení odborníka na léčivé rostliny a farmakologii v domácím i světovém měřítku. V roce, kdy jsem se narodil, začal už pracovat jako expert pro UNESCO (1952). Vnímám jeho stopu zasahující do



života někdejší mladé generace botaniků přinejmenším v tom, že jsme se na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy učili z dvoudílného botanického díla Vyšší rostliny od Františka A. Nováka (1972), na jejímž vydání se spoluautorsky podílel. Byl Novákovým žákem. V popularizační oblasti je za ním enormní množství stran v knižní podobě, zpravidla přeložených do řady jazyků, a kvalitních textů na půdorysu našeho časopisu má jak autorsky (např. seriál Ze světa léčivých rostlin v Živě 2000, 1–6 a 2001, 4), tak především jako recenzent za sebou nemálo. Když jsem byl po polovině 90. let zvolen předsedou redakční rady a bylo jasné, že změny v různých směrech bude muset časopis podstoupit, nebylo pochyb o tom, že z kmenové garnitury zůstane pan doktor jedním z pilířů. Na schůzky redakční rady docházel zjevně s potěšením, málokdy je vynechal, vše pečlivě sledoval se svým laskavým přístupem a osobitým glosátorským humorem. Za přínos pro Živu mu byla udělena Cena Antonína Friče za r. 2014 (Živa 2015, 3: 120–122). Měl vztah i k terénní botanice a jednou, když jsme se náhodně setkali ve vlaku z Prahy na Moravu, mě překvapil: při průjezdu údolím Tiché Orlice

1 Staré vyobrazení pokřínu lékařského (*Mandragora officinarum*). Z článku F. Starého Rostliny obsahující tropanové alkaloidy (Živa 2000, 4: 162–164)

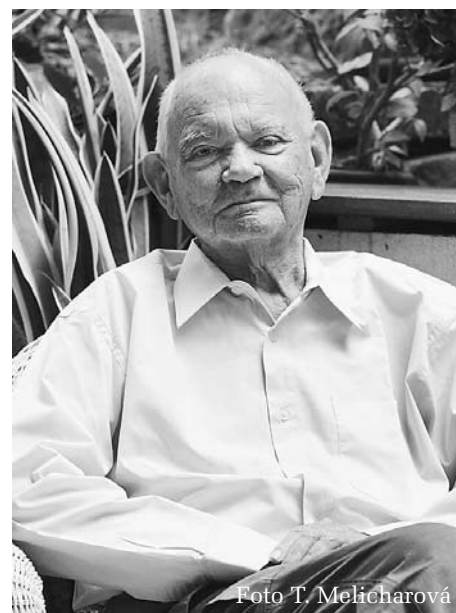


Foto T. Melicharová

mezi Chocní a Ústím nad Orlicí jsem se zmínil o svém někdejší (neúspěšném) úsilí ověřit tu údaj prof. Karla Domina o výskytu vzácné kapradiny jeleního jazyku na slánovcových stěnách poblíž obce Hrádek (Živa 1997, 3: 55–56), a František Starý hbitě zavzpomínal, jak tady s přítelem z oboru Janem Tomanem zamlada údolí prolézali – a ukázal na opačnou stranu údolí poblíž Bezpráví, kde údajně jelení jazyk viděli. Samozřejmě jsem přes ony partie později několikrát znovu procházel, ale kapradinu jsem nenašel – členitost terénu a dnes převážně zalesněné výchozy skal výskyt komplikují, ale ani ho nevyklučují.

S Františkem Starým z našeho týmu odešel rozvážný a moudrý člověk vnášející úsměv do společného činění, badatel „staré školy“ v tom nejlepší slova smyslu. Vzpomínáme s úctou.

Ilja Trebichavský

## Biologická léčba – pro a proti

Před 16 lety (v říjnu 2002) se konal v hotelu Cala Moresca, obklopeném kvetoucími ibišky, na mysu Miseno u Neapole přednáškový kurz Slizniční imunita a zánět. Sešli se na něm imunologové s lékaři léčícími zánětlivé choroby a s farmaceuty propagujícími biologickou léčbu. Tehdy to byla ještě stále nová metoda, už se však vědělo, že jí lze příznivě zasáhnout do zánětu, který je příčinou většiny chronických onemocnění. Od svého počátku však vzbuzovala jak naděje, tak pochybnosti.

Jistá farmaceutická firma ukazovala na kurzu výhody biologické léčby Crohnovy choroby, těžkého zánětlivého onemocnění střeva, protilátkou proti cytokinu TNF alfa (viz Živa 2013, 3: 98–100). Přítomní gastroenterologové namítali, že léčba je neúnosně drahá a nepřináší u jejich pacientů po-

zitivní změnu. Přednášející tedy řekl, že v případě, kdy se po dvou týdnech neobjeví zlepšení, lze léčbu přerušit a využít lék pro jiného pacienta.

Ve stejné době se u nás vyjadřovali lékaři o léčbě protilátkami proti cytokinům – buněčným faktorům regulujícím zánět – vel-

mi skepticky vzhledem k jejím finančním nákladům. Od té doby vzrostly náklady na biologickou léčbu do astronomických rozměrů – v USA v současné době kolem 100 miliard dolarů ročně. U nás se rozšířila zejména v posledních pěti letech. Výdaje Všeobecné zdravotní pojišťovny na biologickou léčbu v r. 2005 činily 80 milionů korun, v r. 2009 už 906 milionů korun a v r. 2016 dosáhly 9,28 miliardy korun (viz www.vzp.cz). Během 10 let vzrostly náklady 100krát. Přitom podle nedávného zdravotnického průzkumu celá pětina lékařů netuší, co biologická léčba přesně je. Laická veřejnost se většinou mylně domnívá, že jde o léčbu přírodními látkami. O jakou léčbu, o níž v databázi lékařské literatury PubMed existuje již půl milionu vědeckých prací, tedy jde?

Biologická léčba (imunoterapie) je léčba látkami zvanými biologika, která využívají imunitní systém člověka k tlumení poškozuujícího zánětu. Slouží většinou jako terapie imunopatologických nebo nádorových onemocnění. Biologika jsou látky biologického původu (např. produkty klonovaných lidských bílých krvinek) – protilátky proti cytokinům nebo některé cytokiny (interferony alfa a beta), či látky zasahující do signalizace zánětu. Cytokiny jsou látky

mezibuněčné komunikace zejména imunitního systému (bližší v knize Cytokiny v klinické medicíně, Stríž a Holáň 2015). Protilátky proti cytokinům se nezískávají z těl zvířat, ale jsou produkovány v laboratorních buněčných liniích zvanými hybridomy. Ty jsou vybrány pro své vlastnosti ze stovek až tisíců klonů buněčných linií protilátkotvorných buněk, jež jsou nesmrtelné a mohou produkovat tutéž monoklonální protilátku po celá desetiletí. Biologik ovlivňujících poškozující zánět nebo namířených proti krevnímu zásobením nádorů máme dnes již stovky a počet každým rokem narůstá. Jejich vývoj je velmi drahý (jedno úspěšné biologikum stojí až miliard dolarů), ale vyplatí se do něho investovat, takže farmaceutické firmy hodlají vložit do výzkumu biologické léčby v nejbližší době další desítky miliard dolarů. Přípravují tak finanční past zdravotním systémům i v těch nevyspělejších státech, až si v budoucnosti tento vývoj a výrobu se ziskem nechají zaplatit.

Zasahovat do složité regulace zánětu pomocí biologik a ovlivňovat jeho regulátory (cytokiny) je dosti troufalé. Faktorů zánětu totiž existují stovky a mají navíc mnoho překrývajících se funkcí současně, aktivačních i inhibičních. Přitom funkce jednoho cytokinu může být nahrazena funkcí jiného. Protože každý z nich hraje více úloh, dojde při inhibici takového cytokinu k nežádoucí blokaci jiných, v dané situaci prospěšných funkcí.

Cytokiny jsou nesmírně účinné – v organismu se vyskytují v pikogramových množstvích na mililitr, tj. v ředění jedna ku bilionu. Jsou tedy asi tisíckrát účinnější než hormony. O jak složitý zásah do organismu člověka při biologické léčbě jde, napovídá rozsah buněčné odpovědi na oxidační stres vyvolávající zánět – v buněčném genomu spustí přepis asi 600 genů.

U nás je biologická léčba údajně dostupná 3 % pacientů s chorobami, na něž může být přímo cílena. Zvýšila úspěšnost terapie některých imunopatologických zákeřných onemocnění (např. lupénky, ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, revmatoidní artritidy). Používá se i u roztroušené sklerózy a vybraných nádorových onemocnění. Léčba nitrožilním podáním protilátek proti růstovým faktorům trvá déle než chemoterapie – až jeden rok, v současné době však biologická léčba některé chemoterapie nedokáže nahradit. Kvůli nákladnosti si vysloužila (podle přesvědčení, že co je drahé, je dobré) na internetu a sociálních sítích pověst jakési panacey – všeléku, o který by měl každý pacient bojovat. Většinou však není zmiňována její opačná stránka – možná rizika spojená s touto léčbou. Po 20 letech praxe s biologickou léčbou začínají být její rizika zřejmá:

- Utlumení obranných zánětových odpovědí při inhibici poškozujícího zánětu může způsobit částečnou imunodeficienci a reaktivaci některých oportunních infekcí – např. latentní tuberkulózy, mykotických infekcí (*Aspergillus*, kokcidie, kvasinky – kandidy, histoplasmy aj. – viz např. Živa 2017, 5: 254–256), herpetických infekcí nebo aktivaci u většiny lidí přítomného JC polyomaviru (John Cunningham virus) s následkem fatálního onemocnění mozku zvaného leukoencefalopatie.

- Nebezpečí anafylaktické reakce (prudké imunitní reakce) na cizorodé bílkoviny.

- Hrozba cytokinové bouře, připomínající stav při bakteriální sepsi (viz článek Vznik a ukončení zánětu v Živě 2017, 1: 2–4, kde je popis tragického vyvolání cytokinové bouře při pokusném testování nového biologika u lidí ve Velké Británii).

- Vážné vedlejší příznaky (např. brodalumab, protilátka proti receptoru pro cytokin interleukin 17 schválená v r. 2017 v USA k léčbě lupénky, vyvolává u pacientů deprese a zvyšuje incidenci sebevražd).

Biologická léčba je tedy zjevně vhodná pouze pro vybrané těžké případy, u nichž selhala jiná terapie, a s vědomím rizika neúspěchu, zhoršení stavu nebo dokonce v ojedinělých případech ohrožení života. Proto je nesmyslné vyžadovat biologickou léčbu v případě, že ošetřující lékař rozpozná kontraindikaci takového postupu.

### Budoucnost biologické léčby

U mnoha biologik v současné době končí patentová ochrana. V r. 2015 začala biogenerika zvaná biosimilars konkurovat biologikům. Biogenerika – biologika vyráběná konkurenčními firmami – nemohou však nikdy odpovídat originální molekule biologika, protože podobně jako v lidském těle různé klony lymfocytů tvoří odlišné protilátky, tak i zde různé klony buněk produkují různé protilátky. Vychází to z podstaty tvorby protilátek, jejich vazebné místo je kódováno po přeskupování mnoha genů, což zajišťuje nesmírnou diverzitu a neopakovatelnost protilátek. Další změny molekuly navozují posttranslační modifikace. Mechanismus funkce je sice u biosimilars zachován – např. vazba na určitý cytokin, avšak síla této vazby se bude lišit od originálu, a tak generikum může být méně účinné. IDEC Pharmaceuticals vyvinula r. 2015 biosimilar k protilátce Rituximab, patentované r. 1998. Jiná protilátka prodávaná pod jménem Humira držela patent do r. 2016 a byla nejvýnosnějším biologikem a lékem vůbec v historii – jen během r. 2015 jí bylo prodáno za 14 miliard dolarů. Tento lék na lupénku, artritidu a Crohnovu chorobu se váže na cytokin TNF alfa. Léčba Humirou stojí ročně až milion korun. Pacientům usnadňuje již několik let samostatnou aplikaci pero Humira v ceně přes 20 tisíc korun, kdy si monoklonální protilátku podávají sami.

Biologická léčba se uplatňuje i v léčbě těžkých forem oční choroby VPMD (věkem podmíněná makulární degenerace), což je prorůstání novotvořených cév pod sítnici, vedoucí k jejímu zjizvení, zhoršení zraku až případně k oslepnutí. K léčbě se používají protilátky proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), které novotvorbě cév brání – Avastin (bevacizumab) a Lucentis (ravacizumab).

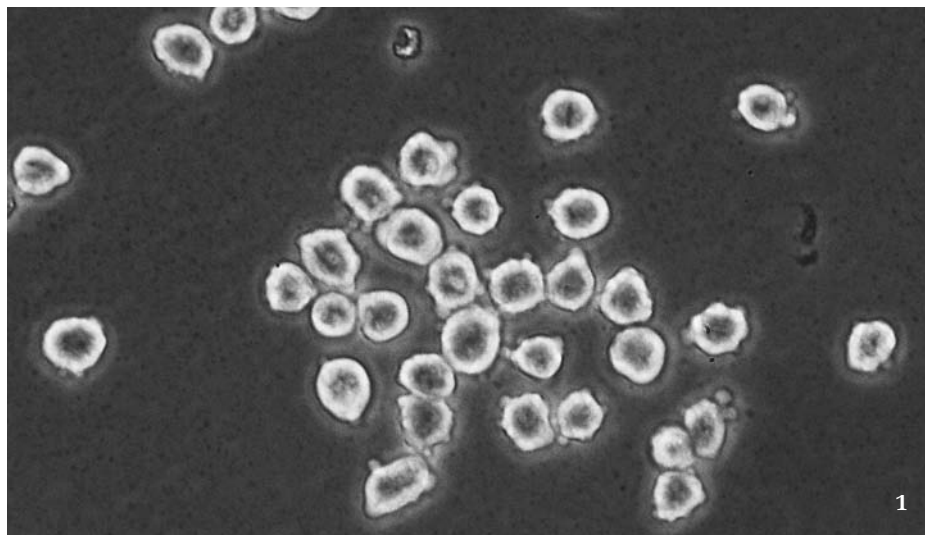
Drahý Lucentis (vyrábí Novartis) je registrován přímo pro léčbu VPMD, zatímco levnější Avastin (firmy Roche) má registraci pouze pro léčbu onkologických onemocnění. Společný původ je sice předurčuje k totožnému mechanismu účinku, avšak cena léčby Avastinem dosahuje 10–14 % ceny léčby Lucentisem (samotný přípravek stojí 900 až 1 700 eur). Bohužel léčba Avastinem nemůže být hrazena zdravotní pojišťovnou a probíhá na odpovědnost lékaře. Kartelová dohoda farmaceutických firem Novartis a Roche kvůli uplatnění drahého Lucentisu poškozují zdravotní systémy a především pacienty, kteří si ji z finančních důvodů nemohou dovolit. Je to ukázkový případ slepé uličky biologické léčby.

Lupénkou je v USA postiženo 8 milionů lidí, roční léčba stojí 40 tisíc dolarů – pokud by všichni pacienti měli podstupovat biologickou léčbu, stálo by to přes 300 miliard dolarů. Už z toho je zřejmé, že se nikdy nestane léčbou pro všechny nemocné, ale zůstane vyhrazena pro těžší případy.

Zavedení biosimilars způsobí však jen mírné snížení ceny, protože je nutné tyto nové protilátky znovu testovat. Musíme tedy hledat i jiné léky. Nízkomolekulární léky, jako antagonisté molekul signálních cest zánětu a jeho imunomodulátory (např. fumaráty aktivující transkripční faktor Nrf2 chránící buňky před poškozením oxidačními metabolity zánětu), jsou mnohem levnější než biologika. Další vývoj podobných léků by mohl být řešením neúměrně rostoucích nákladů na biologickou léčbu.

Použité zdroje uvádíme na webové stránce Živa.

1 Hybridomové buňky – buněčné linie produkující biologika – protilátky používané v biologické léčbě. Převzato z Wikimedia Commons v souladu s podmínkami využití



1